



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Características clínicas e histopatológicas de los
pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria, en
el Hospital Nacional Guillermo Almenara I. abril 1999
– diciembre 2007**

TESIS

Para optar el Título de Especialista en Anatomía Patológica

AUTOR

Carla Rosa CRUZADO VILLANUEVA

ASESOR

William ANICAMA LIMA

Lima, Perú

2010



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Cruzado, C. Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara I. abril 1999 – diciembre 2007. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2010.

Asesor de Tesis:

Dr. William Anicama Lima

Agradecimiento:

En general a todos los que contribuyeron
de alguna manera a facilitarme
el acceso a la información requerida
para alcanzar los objetivos
trazados en esta tesis, en especial
a la Dra. Julia Sumire.

Dedicatoria:

Con todo mi amor y aprecio a mis padres,
Quienes siempre están aquí,
brindándome su apoyo, consejos, me imparten
valores para conducirme correctamente y me
ofrecen el sabio consejo
en el momento oportuno

ÍNDICE

RESUMEN	06
SUMMARY	07
I. INTRODUCCION	08
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
II. MARCO TEORICO	12
III. MATERIAL Y METODOS	27
a) Tipo de Estudio	27
b) Diseño de Investigación	27
c) Muestra de estudio	27
d) Variables Descriptivas del Estudio	27
e) Técnica y Método del Trabajo	28
f) Criterios de inclusión e criterios de exclusión	28
g) Procesamiento y Análisis de Datos	29
IV. RESULTADOS	32
V. DISCUSION	48
VI. CONCLUSIONES	52
VII. SUGERENCIAS	53
VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	55
IX. ANEXOS	58

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria, atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara I. en el periodo de Abril de 1999 a Diciembre del 2007. **MATERIALES Y METODOS:.** Se reportaron las características clínicas, laboratoriales e histopatológicas de 36 casos encontrados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara desde el año 1999 hasta el 2007. Se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios propuestos de inclusión y exclusión

RESULTADOS: 30 casos fueron de sexo femenino (83%) y el promedio de edad fue 49.7 años (desde 12 años hasta los 85 años.) De todos los casos , 14 (40%) estuvieron asociados con enfermedad autoinmune. El estadio patológico mas frecuente de CBP fue el III con un 53% (19/36), seguido del estadio IV 25%(9/36). Con respecto a los marcadores de función hepática ,el 55% (20/36) de los casos de CBP presentaron un colesterol mayor de 290 mg/100ml). El 44% (16/36) presento incremento de triglicéridos por encima de valores normales (mayores de 170 mg/100ml). El 64% (14/22) de los casos de CBP presento un incremento de IgM (mayor de 250 mg/100ml), el 76% (16/21) presento un incremento de IgA (mayor de 290 mg/100ml), el 64% (14/22) presento un incremento de IgG (mayor de 1500 mg/100ml). AMA positivo se encontró en el 83 %de los casos (19/23). Los niveles de bilirrubina y la edad son las únicas variables asociadas significativamente entre los estadio I y II versus III y IV, considerado como factores de severidad. 4 pacientes fallecieron (11%), después de un seguimiento de 143 meses-pacientes, haciendo una densidad de incidencia de mortalidad de 0.02 años - pacientes.

Palabras claves: Cirrosis Biliar Primaria, Características Histopatológicas.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the clinical and histological features of patients diagnosed with primary biliary cirrhosis, treated at the National Hospital Guillermo Almenara I. between April 1999 and December 2007.

MATERIALS AND METHODS: It reported the clinical, laboratory and histopathology of 36 cases found in the National Hospital Guillermo Almenara I. from 1999 until 2007. We included patients who met the proposed criteria for inclusion and exclusion.

RESULTS: 30 cases were females (83%) and average age was 49.7 years (from 12 years to 85 years.) In all cases, 14 (40%) were associated with autoimmune disease. The most frequent pathological stage was stage III PBC with 53% (19/36), followed by stage IV 25% (9 / 36). With regard to markers of liver function, 55% (20/36) of cases of CBP had a higher cholesterol of 290 mg/100 ml). 44% (16/36) presented increased triglycerides above normal (greater than 170 mg/100 ml). 64% (14/22) of cases of CBP present an increase of IgM (greater than 250 mg/100 ml).

76% (16/21) presented an increase of IgA (greater than 290 mg/100 ml), 64% (14/22) presented an increase of IgG (greater than 1500 mg/100 ml). Found positive AMA in 83% of cases (19/23).

Bilirubin levels and age are the only variables associated significantly between stage I and II versus III and IV, considered as factors of severity. 4 patients died (11%) after 143 months of follow-up, with an incidence density of mortality of 0.02 years - patients.

Key words: primary biliary cirrhosis, histopathologic features.

I. INTRODUCCION

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática crónica, progresivamente colestásica, de etiología desconocida, más frecuente en mujeres de edad media, que se asocia con otras enfermedades de naturaleza autoinmune. Es una entidad patológica poco frecuente en nuestro medio; su diagnóstico se sustenta en hallazgos clínicos, patrón colestásico en las pruebas de función hepática y la presencia de anticuerpos antimitocondriales en el 90% de los casos y otros autoanticuerpos presentes en el suero. Toda esta información es respaldada por datos histopatológicos hepáticos característicos, obtenidos por medio de una biopsia [1, 2].

La biopsia hepática es usada para confirmar el diagnóstico y determinar el estadio histopatológico de la enfermedad. Asimismo el pronóstico del paciente puede ser estimado a partir de los resultados de la biopsia hepática [3].

La Cirrosis Biliar Primaria es una enfermedad sin presentación clínica florida al inicio, siendo un lapso importante de su evolución. Su diagnóstico temprano en los tiempos actuales, nos daría la posibilidad de mejorar el pronóstico y de prevenir las complicaciones inherentes a esta enfermedad, así como de saber manejarnos correctamente en situaciones especiales como en el embarazo.

La cirrosis biliar primaria fue descrita por primera vez en 1851 por Addison y Gull denominándola cirrosis biliar xantomatosa, pocos años después fue descrita por Hanot, posteriormente en 1949 Dauphinee y Sinclair utilizan por primera vez el nombre de cirrosis biliar primaria para referirse a esta enfermedad. En 1950, Ahrens

y sus colegas claramente separaron Cirrosis Biliar en primaria y secundaria[4-7].

El término Cirrosis Biliar Primaria, aunque es utilizado universalmente, no es del todo exacto o apropiado, ya que en los estadios iniciales de la enfermedad la cirrosis no está presente. Estudios recientes han sugerido que el nombre mas apropiado sería colangitis destructiva no supurativa crónica. Sin embargo, el término Cirrosis biliar Primaria es usado sin excepción para describir el espectro entero de la enfermedad[8].

La Cirrosis biliar primaria ha sido descrita en todas las razas, a lo largo del mundo y se estima que es la causa de muerte en el 0.6 a 2% de los pacientes cirróticos a nivel mundial. Su prevalencia oscila entre 3,7 y 14,4 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que su incidencia se estima entre 5.8 a 15 casos por 1 millón por habitantes por año en los Estados Unidos de América (E.U.A)[9, 10].

En el Reino Unido la incidencia anual es de 5,8 a 10,6 pacientes por millón por año, con una prevalencia de 40- 52 pacientes por millón. En un estudio Europeo, la prevalencia fue de 23 por millón, pero con variaciones regionales. En un estudio Sueco en 1990, se reportó una prevalencia de 151 por millón.

En el Perú no se tienen datos que nos orienten a la incidencia o prevalencia de la enfermedad. Se han publicado tres estudios en el Perú.

Adelina Lozano, Hernán Vildósola, 2000 en el Hospital A. Loayza, “ Perfil clínico e inmunológico en 22 pacientes con Diagnóstico Histopatológico de Cirrosis Biliar

Primaria”, concluyeron que el perfil encontrado es de un patrón colestásico y baja positividad de anticuerpos antimitocondriales[11].

Eduardo Zumaeta, Jesús Navarrete y Rolando Figueroa, en 1998, reporta casos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, titulado “Cirrosis Biliar Primaria, relación clínico-laboratorial y patológica”, encontrando predominancia en el genero femenino, edad promedio de 52 años y AMA elevados[12].

Tagle Arróspide, Vega Dulanto, 2004, Revista de Gastroenterología del Perú, “Síndrome de sobreposición entre Hepatitis Autoinmune y Cirrosis Biliar Primaria: Reporte de caso”. Se presenta el caso de una paciente mujer, adulta mayor, sin antecedentes de consumo de alcohol o sustancias hepatotóxicas, la cual presenta características clínicas, serológicas, inmunológicas e histológicas mixtas, entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria[13].

Objetivo General

Determinar las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria, atendidos en el Hospital Nacional Guillermo Almenara I. en el periodo de Abril de 1999 a diciembre del 2007.

Objetivos Específicos.

- a. Conocer las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria..
- b. Determinar el Estadío Histopatológico en el que se encuentra el paciente con Cirrosis Biliar Primaria en el momento que fue diagnosticado.
- c. Identificar los hallazgos de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria .

II. MARCO TEORICO

Definición de Cirrosis Biliar Primaria.-

La cirrosis biliar primaria es una entidad nosológica crónica, progresiva, colestásica, de etiología desconocida, caracterizada por la destrucción inflamatoria de los conductos biliares intrahepáticos de tamaño medio y septales. Esto conduce a la colestasis intrahepática progresiva, que llevara eventualmente al desarrollo de cirrosis y fallo hepático, a menudo fatal[1, 7].

Por lo tanto la principal característica de esta enfermedad es la destrucción inflamatoria, no supurativa de los conductos biliares intrahepáticos[6].

Etiología y Patogénesis.-

Aunque la patogénesis precisa permanece incierta , evidencias considerables indican que se trata de una enfermedad autoinmune , como por ejemplo la expresión aberrante de una molécula de HLA de clase II en las células epiteliales de los conductos biliares y la acumulación de células T autorreactivas alrededor de los conductos biliares[9].

Estudios de Inmunohistoquímica de las biopsias hepáticas sugieren un rol de las células T citotóxicas en la patogénesis de la destrucción de los conductos biliares , aunque las células natural killer también pueden contribuir[7].

La CBP esta asociada con otras enfermedades autoinmunes no hepáticas, varios auto anticuerpos y cambios histológicos que indican un ataque autoinmune [11].

Estos cambios incluyen destrucción granulomatosa y linfocítica de los conductos biliares septales, con células plasmáticas en el fondo[6, 7].

El auto anticuerpo definitivo en la Cirrosis biliar primaria clásica es el Anticuerpo Antimitocondrial (AMA) , que es dirigido contra el componente E2 de la piruvato deshidrogenasa [1, 11].

El término tradicional de CBP es comúnmente usado, aunque es descriptivo del último estadio de la enfermedad. La coexistencia de Cirrosis biliar primaria con otras enfermedades autoinmunes ha sido bien descrita.[1, 11].

Mayor asociación existe con desórdenes del tejido conectivo, por ejemplo Artritis Reumatoide, Síndrome de Sjögren, Acidosis tubular renal, vasculitis, Síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia); Lupus Eritematoso Sistémico (LES); Dermatomiositis, Enfermedad pulmonar intersticial , Enfermedad tiroidea autoinmune[14, 15].

La asociación entre Enfermedad Celiaca y CBP ha sido también descrita[16].

Se cree también que existen factores genéticos y ambientales que inducen a células del sistema inmune (linfocitos T) a atacar los conductos biliares intrahepáticos de manera persistente, derivando en su destrucción progresiva. Esto produce acumulación de sustancias tóxicas en el hígado, particularmente ácidos biliares que, por su efecto detergente producen daño de las células hepáticas. Este daño va seguido por desarrollo de inflamación, fibrosis y eventualmente cirrosis e insuficiencia hepática .[2, 6, 7].

Se ha documentado la presencia de CBP en varios miembros de una misma familia. Se calcula que la prevalencia de CBP en familiares de aquellas personas que la padecen, es 1.000 veces mayor que en la población general.

Se ha señalado una asociación de ICBP con HLA-DR8. Recientemente se ha demostrado la asociación con los alelos de HLA DQ, DP, DQ α 1* 0402 y PB1* 0.30. Agarwal y col. han demostrado una asociación entre CBP y el gen CTLA- 4. Este gen está localizado en el cromosoma 2q33[17-19].

Se ha especulado de varios agentes infecciosos que podrían gatillar la enfermedad. Entre los agentes implicados figuran la *Clamydia pneumoniae*, el *Propionibacterium acnes* y algunos retrovirus.; por lo que se han realizado estudios utilizándose medicamentos antimicrobianos como tratamiento de esta enfermedad [20].

Por último, el microquimerismo fetal, es decir, la persistencia de células fetales en la madre después del embarazo, también se ha propuesto en el desarrollo de cirrosis biliar primaria.[19].

Características Clínicas.-

La CBP es una enfermedad hepática que afecta principalmente a mujeres, con una relación mujer: varón de 9-10 : 1, presentando un pico de incidencia entre los 40 y 60 años de edad. Los reportes de casos diversos, en diferentes razas, nos hace pensar que toda persona es susceptible independientemente de la razas[7, 21, 22].

En estadios tempranos , la CBP es usualmente asintomática y es detectada solamente a través de pruebas hepáticas anormales [1, 11].

La CBP se descubre accidentalmente al llevar a cabo una prueba analítica sanguínea de rutina, observándose un aumento de la fosfatasa alcalina. Aunque es inicialmente asintomático, al progresar la enfermedad los pacientes muestran fatiga (65% de los casos) que puede llegar a ser discapacitante y que puede ir acompañada de depresión. Clínicamente se trata de una enfermedad de tipo colestásico, cuyo comienzo es insidioso y en la que el **prurito** es el síntoma más frecuente. [1, 6, 7, 11], siendo la clave del diagnóstico y habitualmente precede al resto de los síntomas. A medida que la enfermedad progresa pueden aparecer otros signos y síntomas como ictericia, hepatomegalia, xantelasmas y hepatoesplenomegalia[1, 9, 23, 24].

También pueden presentarse otras manifestaciones clínicas inespecíficas, como anorexia (22%), pérdida de peso y dolores osteomusculares difusos (16%); así como manifestaciones del compromiso hepático: hemorragias digestivas por sangrado de varices esofágicas, ascitis, esteatorrea, osteoporosis, encefalopatía, porto-sistémica, etc. La ictericia, habitualmente poco intensa, se da inicialmente en un 25% de los casos y puede que no aparezca en el curso de la evolución sino en estadios muy tardíos o bien nunca. La exploración física es variable en cuanto a los hallazgos.[6, 11, 25]

Si en principio es normal, a medida que progresa el cuadro aparece hepatoesplenomegalia, hiperpigmentación como consecuencia del rascado, angiomas o arañas vasculares, eritema palmar, hirsutismo, xantelasmas y xantomas. Las observaciones de Reynolds y Col, indica que esta pigmentación exagerada es el resultado del rascado perenne. Es así que un área libre del mismo por su dificultad, es la zona interescapular, observándose frecuentemente el signo de la mariposa, ya

que esta es la única área libre del rascado. Además, a favor de esta teoría, está el hecho de que la pigmentación es mayor en aquellos pacientes con prurito más intenso. Pueden aparecer excoriaciones incluso con sangrado discreto, secundarias al rascado agresivo como consecuencia del prurito.[1, 2, 7, 9]

Es frecuente el desarrollo de xantelasmas y xantomas cutáneos, aunque muchos pacientes permanecen en el estado prexantomatoso a lo largo de su enfermedad, en las fases finales los xantomas pueden desaparecer. La xantomatosis suelen estar presentes en el 25% de los pacientes con CBP, cifra que se correlaciona bien con las concentraciones plasmáticas de colesterol total que suele estar elevado en el 75 – 80% de éstos[23, 26].

Curso de la Enfermedad.-

La sobrevida en pacientes con CBP, no tratados, depende del estadio de la enfermedad en la cual fue diagnosticado.[11].

En pacientes asintomáticos la sobrevida es aproximadamente de 10 a 15 años; en contraste a los pacientes sintomáticos, que tienen una sobrevida de aproximadamente de 7,5 años [9, 27] Los pacientes con CBP tienen un riesgo elevado para desarrollar Carcinoma hepatocelular, aunque el riesgo es probablemente no tan alto como el visto en pacientes cirróticos debido a hepatitis viral, hemocromatosis o alcoholismo. Un modelo matemático para predecir la sobrevida en CBP, independiente de la biopsia, llamado: “Modelo Mayo” usa datos como : edad, niveles de bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina y presencia o ausencia de edema [1, 28]. Con la ecuación siguiente $R = 0.871 \log e$ (bilirrubina en mg/dL) + $(-2.53) \log e$ (albúmina en g/dL) + 0.039 edad en años + $2.38 \log e$

(tiempo de protrombina en segundos) + 0.859 (índice de edema de 0-0.5-1) Sin embargo, hay que tener en cuenta que este índice fue establecido antes de la introducción del ácido ursodesoxicólico, por lo que es dudosa su validez. Los datos obtenidos de numerosas publicaciones indican que cuando los valores de la bilirrubina está constantemente por encima de 2, la supervivencia es de 4.1 años, mientras que si estos valores son de > 6 mg/dL y > 10 mg/dL, la supervivencia cae a 2.1 y 1.4 años, respectivamente.[1, 23].

Es más probable que se desarrollen varices en aquellos pacientes con concentraciones de bilirrubina sérica alta y con estadio histológico avanzado. Una vez que las varices se desarrollan el 83% sobrevive 1 año y el 59% lo hace 3 años. Las enfermedades autoinmunes asociadas como la tiroiditis, el síndrome de Sjogren o el fenómeno de Raynaud, se correlacionan con una menor supervivencia. El estadio terminal dura aproximadamente 1 año y está marcado por un aumento rápido de la ictericia, con desaparición de los xantomas y del prurito. La albúmina sérica y los niveles de colesterol total caen. Se desarrolla edema y ascitis. Los hechos finales incluyen episodios de encefalopatía hepática con sangrado incontrolable, normalmente por varices esofágicas. El tratamiento puede retrasar esta evolución, pero no siempre es capaz de detener o revertir el daño[1, 21, 23, 26]

Diagnóstico.-

Las pruebas de función hepática muestran una elevación leve, tardía de bilirrubinas (34-68 $\mu\text{mol/l}$; 2-4 mg/dl) acompañado por una elevación desproporcionada de la fosfatasa alcalina con valores de 3 a 5 veces más del valor normal; aunque un nivel normal no excluye el diagnóstico. Hay una elevación

moderada de los niveles de Transaminasas (100-150 UI/l). Las Inmunoglobulinas séricas suelen estar elevadas, pero la elevación de IgM es más consistente. La hipercolesterolemia es un hallazgo frecuente. Afortunadamente las personas con cirrosis biliar primaria no tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones (ateroesclerosis) debido al colesterol elevado.

El marcador serológico más importante es la presencia de Anticuerpos Antimitocondriales (AMA)[29]. AMA son encontrados en más del 95% de los pacientes. Los anticuerpos antimitocondriales son el marcador más importante de la enfermedad; en la mayoría de casos que son negativos al inicio, se convierten en positivos posteriormente. Son 9 tipos de AMA, de estos el anti-M2, anti-M4, anti-M8 y anti-M9 son encontrados en pacientes con CBP. [12, 30]. Anti-M2 y anti-M9, se han identificado en pacientes con un curso benigno de la enfermedad. Anti-M4 y anti-M8, tienen un curso rápidamente progresivo.

Los estudios por imágenes de ayuda diagnóstica como la ecografía, tomografía computarizada o con menor frecuencia, resonancia magnética permiten excluir una obstrucción biliar. Otros hallazgos inespecíficos son un aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático y efectos compatibles con una hipertensión portal. Una vez que se ha desarrollado la cirrosis, se observan los signos característicos de esta enfermedad (aspecto nodular del hígado, esplenomegalia, varices intraabdominales y ascitis).

El diagnóstico se confirma realizando una biopsia hepática. Esta tiene la ventaja adicional, de dar información acerca del estadio histológico de la enfermedad.[1, 23, 30].

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA CBP

Se basa en los siguientes:

- Sospecha clínica (exceptuando casos asintomáticos).
- Demostración de permeabilidad del árbol biliar.
- Fosfatasa alcalina elevada como mínimo 3 veces los valores normales, durante al menos 6 meses.
- Positividad de AMA.
- Elevación de IgM sérica.

Características Patológicas

Macroscopía:

Inicialmente el hígado parece macroscópicamente normal, pero con la progresión de la enfermedad el éstasis biliar tiñe de verde el órgano.

La capsula permanece lisa y brillante hasta que aparece una fina granulación, para terminar en los casos avanzados con un aspecto uniforme y desarrollo de tipo micronodular. El peso del hígado es al comienzo de normal a aumentado (debido a la inflamación), y en las fases avanzadas está ligeramente disminuido. En la mayoría de los casos, la imagen del estadio final es indistinguible de la cirrosis biliar secundaria o de la cirrosis originada por hepatitis crónica de otras causas [2, 7].

Microscopía:

La cirrosis biliar primaria es el prototipo de enfermedades que producen fibrosis de los conductos biliares y cirrosis. Es una enfermedad focal y variable que presenta diferentes grados de afectación en distintos sectores del hígado[1, 2, 7, 23].

Durante el estadio precirrótico, los linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y ocasionalmente eosinófilos infiltran los espacios porta, acumulándose de forma densa. Los conductillos biliares y canalículos terminales están infiltrados por linfocitos y en ocasiones pueden mostrar inflamación granulomatosa no caseificante y destrucción progresiva. Con el tiempo, la obstrucción del flujo de bilis intrahepática produce un daño hepático secundario progresivo. Los espacios porta situados por encima de los conductos biliares afectados presentan proliferación de los conductos biliares, inflamación y necrosis del parénquima hepático periportal adyacente. El parénquima presenta colestasis generalizada. La cicatrización progresiva y continua de los espacios porta y la fibrosis en puente durante años lleva a la cirrosis.[1, 7].

La lesión inicial afecta a los conductos biliares interlobulares de 40 a 80 μm de diámetro. Las lesiones tempranas son focales dentro del hígado y segmentado dentro del sistema ductal. El término colangitis destructiva no supurativa describe exactamente estas lesiones, pero el término **“lesión ductal florida”** es más usado. La lesión ductal florida puede ser catalogada como una colangitis linfocítica, pleomórfica y granulomatosa. Se caracteriza por un infiltrado linfocítico portal y

células epitelioides alrededor de los conductos biliares septales e interlobulares , con evidencia de daño y destrucción del conducto biliar [2, 6, 7, 11].

Los conductos biliares comprometidos muestran las siguientes características: El epitelio se agranda, con un borde luminal irregular y puede volverse estratificado, con algunas formaciones papilares (muy escasas). En este epitelio hiperplásico, las células individuales aparecen más eosinofílicas y hay una disminución o pérdida de gránulos supranucleares (PAS positivos). Hay disrupción de la membrana basal del conducto biliar, presencia de linfocitos y células plasmáticas intraepitelial. El daño del conducto biliar en lesiones ductales floridas es segmentado, (solamente una porción del conducto es afectado)[6, 11, 22].

En cortes seriados la ruptura de los conductos biliares pueden ser demostrado y en esos sitios macrófagos, células gigantes multinucleadas son encontradas, probablemente como reacción al escape de bilis. En los espacios porta, el infiltrado crónico puede mostrar varios patrones en una misma biopsia. En unos las células inflamatorias son predominantemente linfocíticas y centros germinativos bien formados pueden estar presentes.[1, 11].

En otros los conductos biliares son rodeados por infiltrado mononuclear mixto, en el cual las células plasmáticas son conspicuas, macrófagos y eosinófilos también se pueden ver y en otros hay una reacción granulomatosa con células epitelioides que rodean al conducto. Los granulomas son a menudo pobremente definidos y tienden a estar asociados con el conducto. Cambios parenquimales son inicialmente leve, granulomas epitelioides focales se observan en el 25% de las

biopsias. Conductos biliares interlobulares y septales desaparecen y sólo pequeños agregados linfohistiocitarios permanecen al menos por algún tiempo.[1, 2, 4, 6].

Los cambios del conducto biliar ya mencionados, son acompañados por un infiltrado linfoplasmocitario portal que es generalmente denso, pero puede ser en parche en estadios tempranos. El infiltrado linfoide portal puede a veces volcarse sobre los lóbulos hepáticos y remedar una necrosis linfocítica en sacabocado. Esta necrosis en sacabocado esta acompañada a menudo de degeneración leve de hepatocitos periportales o paraseptal, cuerpos de Mallory y depósitos de proteínas complejas de cobre. La degeneración del hepatocito periportal refleja éstasis de ácidos biliares. Esta característica se vuelve más prominente conforme avanza la enfermedad. [2, 3, 31].

Muchas veces hay un considerable número de linfocitos en las sinusoides hepáticos en fila simple, potencialmente imitando un desorden linfoproliferativo. Una hiperplasia nodular regenerativa sutil, se ha visto en casi la mitad de los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad. Los nódulos regenerativos en la CBP no son tan regulares, ni redondeados como los vistos en otras formas de cirrosis. A menudo tienen forma de guirnalda, contornos irregulares. Pérdida progresiva de los conductos puede ser notado en fases tempranas de la enfermedad. Ductopenia es usualmente prominente en el estadio III [1, 6].

Por lo tanto, debería sospecharse de CBP, cuando se encuentren las siguientes características:

- 1) Ausencia virtual de conductos biliares de pequeño y mediano calibre.
- 2) Agregados linfocíticos focales en espacios porta.

3) Colestasis periférica , con cuerpos de Mallory y acúmulo de cobre .

4) Un patrón biliar o monolobular de fibrosis.

5) Preservación focal o parcial de una arquitectura acinar .

La subsecuente progresión de la enfermedad es el resultado:

-El efecto tóxico de la retención de bilis y la pérdida de los conductos biliares , lo que llevará al éstasis y necrosis en sacabocado .

-La extensión de los procesos necroinflamatorios para envolver o comprometer los hepatocitos , posiblemente como parte del mismo proceso inmunológico , como el que envuelve el sistema ductal .

-Los disturbios microcirculatorios y arquitecturales producidos por la fibrosis progresiva y la cual como en cirrosis de cualquier etiología contribuye al estadio hepático final[6, 7, 19].

La progresión de la cirrosis biliar primaria temprana a cirrosis propiamente dicha, ha sido dividida en cuatro estadios histopatológicos .

Los estadios propuestos en varios estudios son resumidos en el siguiente cuadro[6].

Autor	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Rubin	Daño de conductos biliares intrahepáticos.	Proliferación ductular.	Proliferación ductular.	Cirrosis
Scheuer	Lesión ductal florida.	Proliferación ductular	Fibrosis porta-porta y necrosis en sacabocado.	Cirrosis.
Popper y Schaffner	Colangitis.	Proliferación ductular y destrucción.	Estadio precirrótico.	Cirrosis.
Ludwig	Hepatitis portal.	Hepatitis periportal.	Puentes fibrosos porta-porta y necrosis.	Cirrosis

La evolución de la CBP es variable dentro del hígado, hay sobre posición entre los estadios descritos. Además hay una variación individual en el progreso de la enfermedad, algunos pacientes progresan en un tiempo corto y otros pueden permanecer en el mismo estadio por años.[13, 32].

La mayoría de los pacientes muestran una progresión histológica dentro de dos años. Una minoría (20%) permanecen histológicamente estable. Mientras que la regresión sostenida es rara (2%).

Además hay frecuentemente una pobre correlación entre el estadio clínico y el estadio histológico del paciente. Por lo tanto algunos pacientes asintomáticos pueden ya tener una extensiva fibrosis hepática. [1, 6, 7]

Básicamente dos procesos conducen la progresión histológica: Los cambios periportales y arquitecturales de la colestasis crónica y Hepatitis linfocítica de interfase (necrosis en sacabocado) [1].

La combinación de ambas características van a llevar a una fibrosis progresiva, con formación de puentes fibrosos porta- porta. Cuando las características colestásicas predominan, la cirrosis resultante es del tipo biliar. Mientras que cuando predominan las características de hepatitis, la cirrosis es más del tipo macronodular [2].

Un estudio reciente indica que una expresión aberrante de citokeratina 7, puede ser un marcador para el grado de colestasis y la progresión de la enfermedad [7].

Tratamiento

No existe un tratamiento que lleve a cabo la curación o reversión completa de la enfermedad. El fármaco más eficaz es el **ácido ursodesoxicólico**, aunque también algunos fármacos inmunosupresores han mostrado resultados prometedores[33].

El ácido ursodesoxicólico o ursodiol es un fármaco muy beneficioso para los pacientes con cirrosis biliar primaria, en particular cuando están en los estadios I y II. Las dosis de este fármaco de 13 a 15 mg/kg/día están asociadas a una mejoría significativa de la supervivencia sin trasplante y mejorías clínica y bioquímica. Además, un estudio de la clínica Mayo ha demostrado que la administración crónica del ácido ursodexicólico (> 6 años) retrasa de forma significativa la progresión del deterioro histológico. Se han utilizado una serie de fármacos en combinación con el ácido ursodesoxicólico como el metotrexato, la colchicina, la S-adenosilmetiona (SAMe), el sulindac o la budesonida,[33, 34].

Inmunosupresores

Se han utilizado con resultados poco consistentes fármacos inmunosupresores como la azatioprina, la ciclosporina, la D-penicilamina, el metotrexato o la colchicina. Los corticoides parecen mejorar los parámetros histológicos y bioquímicos, pero su uso puede verse limitado por sus efectos óseos.[35, 36].

Trasplante de hígado

El trasplante de hígado es el tratamiento de elección en los pacientes con cirrosis biliar avanzada. El trasplante debe ser considerado cuando los niveles de bilirrubina sérica son > 8.5 mg/dL o cuando los pacientes muestran evidencias de una enfermedad hepática descompensada. El pronóstico después del trasplante hepático es bueno, con una supervivencia al cabo de 1 año de más de 90% y a los 3-5 años de un 70%.[34].

Todo esto nos motivo para realizar el estudio que tiene como objetivo Conocer las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria y Determinar el Estadio Histopatológico en el que se encuentra el paciente con Cirrosis Biliar Primaria en el momento que fue diagnosticado con lo finalidad de contribuir en el estudio anatomo patológico, por ser poco frecuente en nuestro medio y requerir estudios especializados, por que el diagnóstico temprano de Cirrosis biliar primaria , permitiría la aplicación de tratamientos oportunos y mejorar la calidad de vida del paciente.

III. MATERIAL Y METODO

a) Tipo de Estudio

El trabajo a realizarse será del tipo Investigación aplicada

b) Diseño de Investigación

Se realizará una investigación de tipo descriptivo, retrospectivo en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara I.

c) Muestra de estudio

La muestra estará representada por todas las biopsias hepáticas del Hospital Nacional Guillermo Almenara, remitidas al departamento de Anatomía Patológica, durante el período de Abril de 1999 a diciembre del 2007.

Los “casos” serán individuos que presenten Cirrosis Biliar Primaria, la cuál deberá ser definida a través del diagnóstico anátomo patológico.

d) Variables Descriptivas del Estudio

Las variables a estudiar son edad, género, síntomas como prurito, ictericia, hepatomegalia, hepatoesplenomegalia. Además de las variables laboratoriales: Bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas y anticuerpos antimitocondriales (AMA).

Variables de anatomía patológica: Son los hallazgos del estadio histopatológico de la enfermedad, que son 4 (según Scheuer)

Estadio 1: Daño de conductos biliares intrahepáticos. Colangitis. Hepatitis portal.

Estadio 2: Proliferación ductular y destrucción. Hepatitis Peri portal.

Estadio 3: Proliferación ductular, y necrosis en sacabocado. Fibrosis porta-porta
.Estadio pre cirrótico.

Estadio 4: Cirrosis

e) Técnica y Método del Trabajo

Se revisaran los archivos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara, referidos a biopsias hepáticas, extrayendo todos los diagnósticos de Cirrosis biliar primaria emitidos durante el periodo de abril de 1999 a diciembre del 2007, registrando a partir de ellos otros datos que pudiéramos juzgar importantes.

Luego se solicitara al Archivo de Historias clínicas, las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria atendidos entre los años 1999 y 2007, que cumplan con los criterios de calidad como año de admisión, edad, género, diagnóstico clínico, diagnóstico anatomopatológico, presencia de otras patologías relacionadas. Toda la información recolectada será trasladada a una ficha de recolección de datos (Anexo 6.1).

f) Criterios de inclusión y criterios de exclusión

Criterios de Inclusión:

- Hallazgos histológicos de Cirrosis Biliar Primaria.
- Negatividad para el antígeno de superficie del VHB y anticuerpos antihepatitis C.

Criterios de Exclusión:

- Infección por VHB, VHC o VIH, Antecedente de etilismo crónico, obstrucción biliar extra hepática, obesidad mórbida.

g) Procesamiento y Análisis de Datos

Se construirá una base de datos y se transcribirán los datos de la ficha a una hoja de cálculo de Excel. Luego utilizando tablas y gráficos de frecuencia se realizará el análisis descriptivo según variables. Mediante el programa de análisis estadístico STATA Ver 10, Se realizara un análisis de tendencia central, una análisis de ANOVA o de Kruskal Wallis para las diferencias entre los estadios patológicas encontrados, un análisis bivariado comparando las pacientes que presentaron estadio I y II contra los de estadio III y IV, con respecto con los análisis de laboratorio, para la presentación se elaboraran cuadros, tablas y gráficos gracias al programa Excel .

h) Definición de Términos:

- **Enfermedad autoinmune.-** Enfermedad mediada por respuesta inmune, donde el cuerpo ataca a si mismo. Es decir que el sistema inmunitario se convierte en el agresor y lesiona órganos vitales del cuerpo en vez de protegerlo. Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo .Las causas son todavía desconocidas y son probablemente el resultado de múltiples circunstancias (p.e predisposición genética).

- **Cirrosis.-**viene a ser el estadio terminal de la enfermedad hepática crónica ,se define por tres características:

- Puentes fibrosos septales en forma de delicadas bandas o de cicatrices anchas que unen un espacio porta con otro o con venas hepáticas terminales.

- Nódulos parenquimatosos formados por proliferación hepatocitaria rodeada por fibrosis, con diámetros variables desde muy pequeños (< 3 mm , micromódulos) a grandes (varios centímetros , macro nódulos).
- Alteraciones de la arquitectura completa del hígado[1, 2].

- **AMA (anticuerpo anti mitocondrial).**- Es una prueba que detecta la presencia de anticuerpos contra la mitocondria. Los anticuerpos anti mitocondriales se describieron por Walker y Doniach en 1965, y constituyen una de las bases para establecer el diagnóstico de la cirrosis biliar primaria. La tasa de positividad depende de la sensibilidad de la técnica utilizada, aunque en la actualidad los métodos rutinarios incluyen la inmunofluorescencia indirecta (figura) y el enzimo inmunoensayo.

Los resultados positivos de la prueba de anticuerpos anti mitocondriales se presentan en hasta el 94% de las personas con cirrosis biliar primaria y en el 25% de las que presentan cirrosis idiopática (de origen desconocido) . La prueba es positiva en menos del 1% de las personas que no tienen estas condiciones y generalmente se encuentran títulos (niveles sanguíneos) de más de 1:160 sólo en cirrosis biliar primaria[12, 30].

- **Colestasis.**- La colestásis es una disminución o interrupción del flujo de bilis. El flujo de bilis puede verse obstruido en mayor o menor grado en cualquier punto entre las células hepáticas y el duodeno (porción superior del intestino delgado). Aunque la bilis ya no pueda fluir, el hígado continuará produciendo bilirrubina, por lo que ésta

se desviará hacia la sangre. Por esta causa, la bilirrubina se depositará en la piel (ictericia) y también pasará a la orina.

Las causas de la colestásis se pueden clasificar en dos categorías: las que se originan dentro y las que se originan fuera del hígado. Las causas internas suelen ser la hepatitis, las enfermedades hepáticas producidas por el alcohol, la cirrosis biliar primaria, los efectos de los fármacos y los cambios hormonales durante el embarazo (colestásis del embarazo). Las causas externas incluyen, entre otras, un cálculo en el conducto biliar, la disminución del diámetro interno de un conducto biliar (estenosis) o un cáncer del mismo, el cáncer pancreático y la inflamación del páncreas[37].

- **Insuficiencia hepática.**-La insuficiencia hepática se define como un grave deterioro de la función del hígado. Aparece como consecuencia de cualquier tipo de trastorno del hígado, tales como la hepatitis vírica, la cirrosis, así como las lesiones producidas por el alcohol o por medicamentos como el paracetamol (acetaminofén). Para que se presente una insuficiencia hepática, gran parte del hígado debe estar lesionado.

Síntomas y diagnóstico: una persona con insuficiencia hepática suele presentar ictericia, tendencia a sangrar, ascitis, alteración de la función cerebral (encefalopatía hepática). Los análisis de sangre muestran una grave alteración de la función hepática.

IV. RESULTADOS

Se estudiaron a 36 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, de un total de 42 que inicialmente presentaron diagnóstico anatómico patológico de cirrosis biliar primaria, presentes en las historias clínicas en el HNGAI; los casos estudiados fueron diagnosticados entre 1999 y 2007.

7 casos (19%) fueron diagnosticados entre el año 1999 y el 2000, 19 casos (52.8%) entre el año 2001 y el 2004; finalmente 10 casos (27.8%) entre el año 2001 y el 2007.

El género más frecuente fue el femenino con 30 casos (corresponden un 83.3%) y 6 pertenecen al género masculino (16.7%), siendo la edad promedio de 49.7 años con un rango de 12 años a 85 años. Con respecto a los grupos etáreos 2 casos pertenecen al grupo de 12 a 20 años; siendo el menor edad, el de una niña de 12 años que acudió a consulta por presentar ictericia y hepatomegalia, el grupo de 41 a 50 años es el más frecuente con 10 casos representando esto del total el 27.8 %, los mayores de 40 años hacen un total de 88.8 % de todos los casos.

De los 36 casos de CBP, 14 casos (38.9%) presentaron además una enfermedad del colágeno. 14 casos presentaron otras comorbilidades no enfermedades del colágeno como hipertensión arterial o diabetes mellitas.

Todos los casos presentaron síntomas al momento de la consulta, a excepción de 1 caso que inicio estudios para hepatitis colestasica, al encontrarse en su examen de rutina enzimas hepáticas alteradas.

Tabla N° 01 Análisis Descriptivo de los casos de Cirrosis Biliar Primaria, 1999-2007, HNGAI

Análisis Descriptivo de los Casos de Cirrosis Biliar Primaria, 1999-2007, HNGAI			
	N		
Edad (media, rango)	36		49.7 (12 - 85)
Genero masculino	6		16.7%
Femenino	30		83.3%
Estadio PatológicoCBP			
Est. I	1		2.8%
Est.II	7		19.4%
Est. III	19		52.8%
Est. IV	9		25.0%
Año de diagnostico			
1995-2000	7		19.4%
2001-2004	19		52.8%
2005-2007	10		27.8%
Asociado con enfermedad			
Total	21		58.3%
Enfermedad del colágeno asociado			
Si	14		38.9%
Otras Enfermedades asociadas			
Si	14		38.9%
Sintomático	35		97.2%
Ictericia	29		80.6%

Tabla N° 02 Grupo etareo, casos de Cirrosis Biliar Primaria, 1999-2007, HNGAI

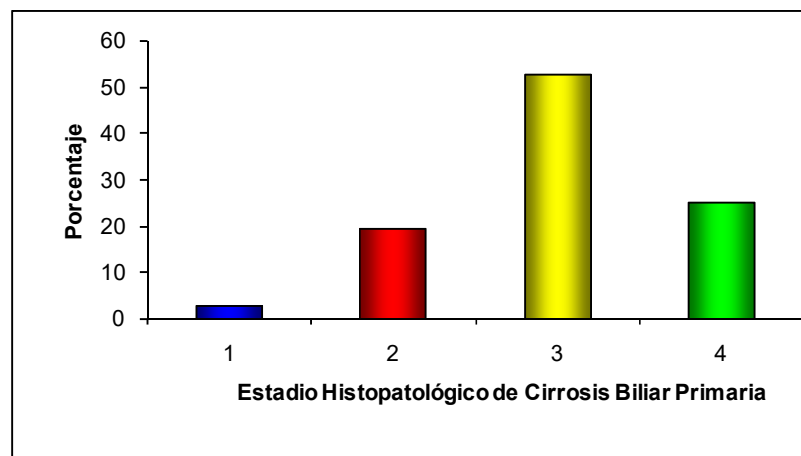
Edad años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
12-20	2	5.56	5.56
21-30	2	5.56	11.11
31-40	4	11.11	22.22
41-50	10	27.78	50.00
51-60	9	25.00	75.00
61-85	9	25.00	100.00
Total	36	100.00	

Mediante el estudio de la biopsia hepática, el estadio patológico de CBP mas frecuente encontrado fue el estadio III con el 53%(19/36), seguidos del estadio IV 25%(9/36); siendo la suma de casos de CBP de estadio III y IV las 3/4 partes aproximadamente de todos los casos estudiados, Fig. N° 01.

De todos los casos estudiados figuran como fallecidos 4, siendo un caso diagnosticado en el año 2003 y 3 en el año 2004, todas fueron mujeres y pertenecían al estadio anatomopatológico III y IV. Los casos 4 casos fallecidos pertenecen a un seguimiento de 143 meses-pacientes, haciendo una densidad de incidencia de 0.02 años-pacientes. Los 4 casos fallecidos presentaron comorbilidades como osteoporosis (02 casos), trastorno hormonal de la tiroides (01 caso) y lupus eritematoso sistémico (01 caso).

Fig N°01: Estadio Histopatológico de la Cirrosis Biliar Primaria, 1999-2007,

HNGAI



De los 36 casos 35 casos presentaron síntomas de inicio al acudir a medico, siendo prurito el síntoma mas frecuente con el 85.1%(31/36), seguidos de ictericia 80.6%(29/36) y astenia 66.7%(24/36), los otros síntomas encontrados fueron varices esofágicas 33.3% (12/36), ascitis 19.4 (7/36) encefalopatía 13.9%(5/36), hepatomegalia 13.9%(5/36), hemorragia digestiva Con respecto a la presentación de los signos clínicos, el mas frecuente fue varices esofágicas con un 33.3%(12/36), ascitis 19.4%(7/36), encefalopatía 16.7%(6/36), hepatomegalia 13.9% (5/36), hemorragia digestiva alta 13.9%(5/36), fig. N° 02.

La enfermedad asociada mas frecuente fue la Osteoporosis (9 casos) independiente si fue enfermedad reumatológica o no, seguidos de hipotiroidismo (4 casos).

Fig.Nº02. Signos y Síntomas ,Cirrosis Biliar Primaria , 1999-2007, HNGAI

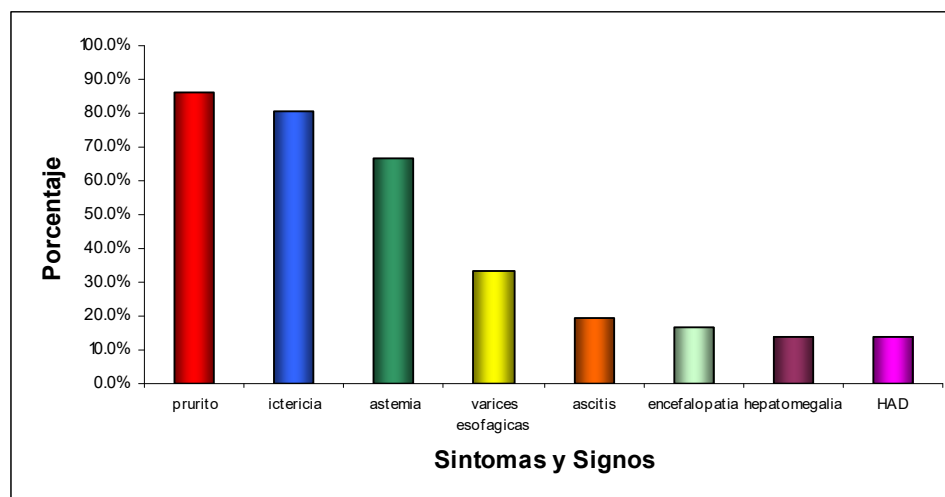


Tabla Nº03. Enfermedades Asociadas a Cirrosis Biliar Primaria, 1999-2007, HNGAI

Frecuencia acumulada de Enfermedad Asociada a Cirrosis Biliar Primaria			
Enfermedad	n	%	
Osteoporosis	9	25%	
Hipo-Hipertiroidismo	4	11%	
Sind. Sjögren	3	8%	
Lupus Eritematoso Sistémico	3	8%	
Fenómeno de Raynaud	3	8%	
Esclerosis Múltiple	1	3%	
Anemia Hemolítica	1	3%	
Síndrome de Sheehan	1	3%	
Síndrome Stevens Johnson	1	3%	
Dermatomiositis	1	3%	
Púrpura Trombocitopenica Autoinmune	1	3%	
Total	21	58%	

En los resultados de laboratorio encontramos que la fosfatasa alcalina presenta un promedio de 1247 UI/lit y representa el 11.3 X (X=veces del parámetro normal) con un rango de 2X a 40X; La alanino-aminotransferasa o transaminasas glutámico piruvato (ALT o TGP), presentaron un promedio de 195 UI/lit (6X, rango 1.8X a 14X); la aspartato-aminotransferasa o transaminasas glutámico oxalacética (TGO) 191 UI/lit (6X, 1.3X-14X). Tabla N°04.

Tabla N°04. Exámenes de Laboratorio en Pacientes con cirrosis Biliar Primaria, 1999-2007, HNGAI.

Exámenes de Laboratorio en Pacientes con Cirrosis Biliar Primaria			
Exámenes	Media	Rango	
Bilirrubina Total	5.46 mg/dl	1.4X	14.0X
Bilirrubina Directa	3.9 mg/dl	1.6X	22.0X
TGP	195.6 UI/lit	1.8X	14.0X
TGO	190.9UI/lit	1.3X	14.3X
Fosfatasa Alcalina	1247.1 UI/lit	2.0X	19,3X
Colesterol	350.2	1.0X	4.2
Triglicéridos	178	0.5X	2.7X
Leucocitos	6584	1X	1.4X
Plaquetas	235527	0.5X	0.7X

X: (N° veces Valores Normales)

Con respecto a las inmunoglobulinas las IgM presenta un promedio de 482 (rangos de 1X-11X), IgG promedio de 1810 mg/100ml (rango 0.2X – 3X), IgA promedio de 485 (rango de 0.8X-4X). El 64% (14/22) de los casos de CBP presentaron un incremento de la IgM (mayores de 250 mg/100ml). El 76% (16/21) de los casos de CBP presentaron un incremento de la IgA (mayores de 290

mg/100ml), el 64% (14/22) de los casos de CBP presentaron un incremento de la IgG (mayores de 1500 mg/100ml).

La fosfatasa alcalina rasgo característico de esta enfermedad lo presentaron todos los pacientes y se elevó de 2 veces hasta 20 veces con respecto al rango normal.

Con respecto a los lípidos en sangre, el promedio de colesterol total fue de 350 (rango de 1X - 4X); el 55% (20/36) de los casos de CBP presentaron un colesterol mayor de 290 mg/100ml). El promedio de triglicéridos es de 178 (rango 0.5X – 2.5X). El 44% (16/36) presentó incremento de triglicéridos por encima de valores normales (mayores de 170 mg/100ml). Tenemos que el 83%(19/ 23) presentó un AMA positivo, seguidos de ANA 51%(14/27), Anti músculo liso 26%(6/23).

Tabla N°05. Anticuerpos en Pacientes con cirrosis Biliar Primaria, 1999-2007, HNGAI

Anticuerpos en Pacientes con Cirrosis Biliar Primaria			
	Media	Rango (X)	
IgG	1810.2	1.0X	2.9X
IgM	482.9	1.1X	10.6X
IgA	485.2	1.0X	4.1X

Tabla N°06. Anticuerpos Específicos en Pacientes con cirrosis Biliar Primaria, 1999-2007, HNGAI.

Anticuerpos Específicos en Pacientes con Cirrosis Biliar Primaria		
AMA (media, intervalo)	10.7	(1/1-1/124)
AMA (% positivos)	72%	(26/36)
anti DNA (% positivos)	17%	(04/23)
ANA (% positivos)	51%	(14/27)
antic. musc.liso (% positivos)	26%	(06/23)

En el análisis bivariado considerando estadio I-II (Estadio I y Estadio II) con Estadio III-IV (Estadio III y Estadio IV) , encontrándose diferencia significativa con la edad y el numero de plaquetas, no siendo significativo los siguientes: el genero, bilirrubina total, fosfatasa alcalina TGP, colesterol, triglicéridos o leucocitos

Con respecto al grupo de edad los mayores de 40 años representan la mayor frecuencia (78%). Se tiene reportado de 4 pacientes fallecidos (11%), después de un seguimiento de 143 meses-pacientes, haciendo una densidad de incidencia de 0.02 años- pacientes.

Tabla N°07. Análisis bivariado, Pacientes con cirrosis Biliar Primaria y estadio 1999-2007, HNGAI

Análisis Bivariado, Cirrosis Biliar Primaria					
	Estadio I-II		Estadio III-IV		P<0.0.5
	n		n		
Edad (media)	8	37.6	28	53.1	0.007
Genero (masculino)	8	1	28	5	0.597*
Bilirrubina Total	8	2.8	28	5.5	0.007*
Fosfatasa Alcalina	8	663	28	1173	0.031
TGP (mediana)	8	191.3	28	196.8	0.96**
Colesterol	8	332.5	28	335	0.86**
Triglicéridos	8	155	28	170.5	0.98**
Leucocitos	8	7035	28	5855	0.137
Plaquetas	8	312750	28	213464.3	0.006

* Prueba exacta de Fisher

**U de Mann-Whitney

Tabla N°08. Correlación entre los casos de Cirrosis Biliar Primaria (I y II versus III y IV) y grupo etáreo 1999-2007, HNGAI.

Grupo Etáreo	Estadio Anatómico Patológico de Cirrosis Biliar Primaria				
	I	II	III	IV	Total
12-20	0	2	0	0	2
21-30	0	1	0	1	2
31-40	0	0	4	0	4
41-50	0	4	4	2	10
51-60	0	0	6	3	9
61-85	1	0	5	3	9
Total	1	7	19	9	36

Chi2 p = 0.063 Spearman's rho = 0.3741

Se realizó un análisis multivariado para encontrar factores de riesgo asociado para presentar casos severos de CBP (estadio anatómico patológico III-IV) y de los casos estadio I y II. Presentando como resultado que los niveles de bilirrubina y la edad son riesgo para presentar casos severos de CBP, con un OR significativo de 2.9 y 1.1 respectivamente

Tabla N°09. Análisis Multivariable entre los pacientes con cirrosis Biliar Primaria Estadio I-II y Estadio III-IV, 1999-2007, HNGA

Análisis Multivariable, Cirrosis Biliar Primaria entre Estadio I-II y Estadio III y IV				
	OR	β	[95% CI]	p-value*
Bilirrubina Total (mg/lit)	2.9	1.1	1.03-8.20	0.042
Edad (años)	1.1	0.1	1.01-1.25	0.026

* Para regresión logística p < 0.01 : Wald test

EVOLUCION DE LA LESION DUCTAL EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.

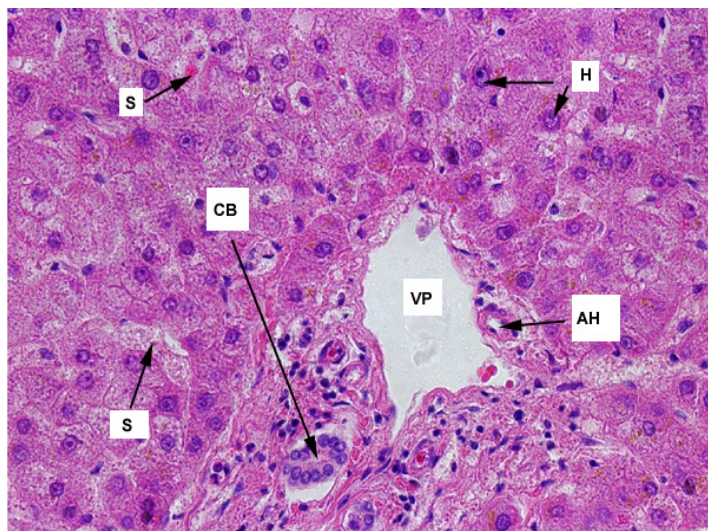


Fig. 3. Espacio porta dentro de limites normales: VP= rama de la vena porta; AH= rama de la arteria hepática. CB= rama de las vías biliares. S= sinusoide. H= hepatocito.

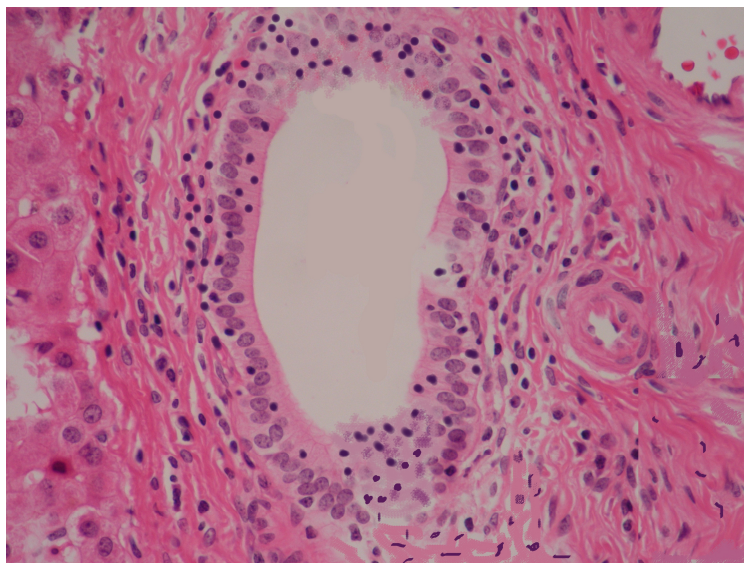


Fig. 4. Se aprecia agresión del epitelio ductal por linfocitos, con ruptura de la membrana basal, edema y necrosis focal del epitelio.
(CBP Estadio I: lesión ductal florida)

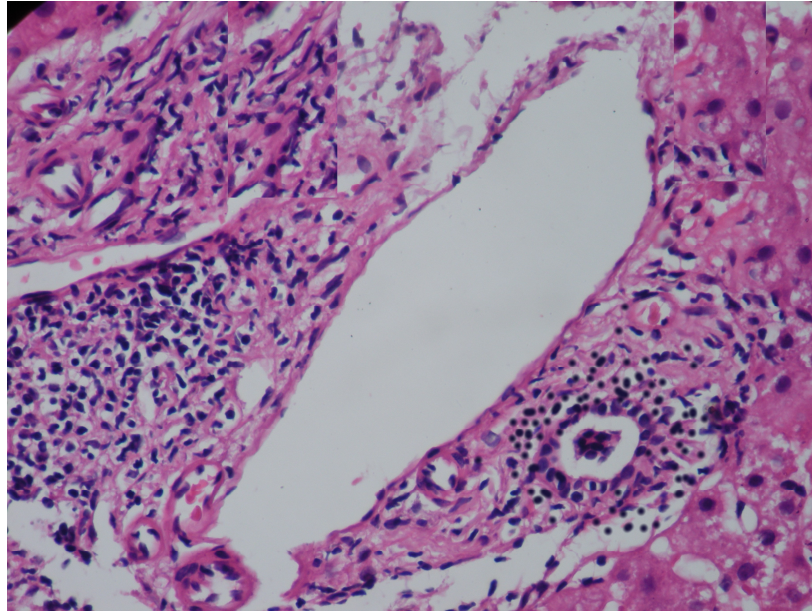


Fig. 5 .Epitelio ductal infiltrado por linfocitos, células plasmáticas y neutrofilos

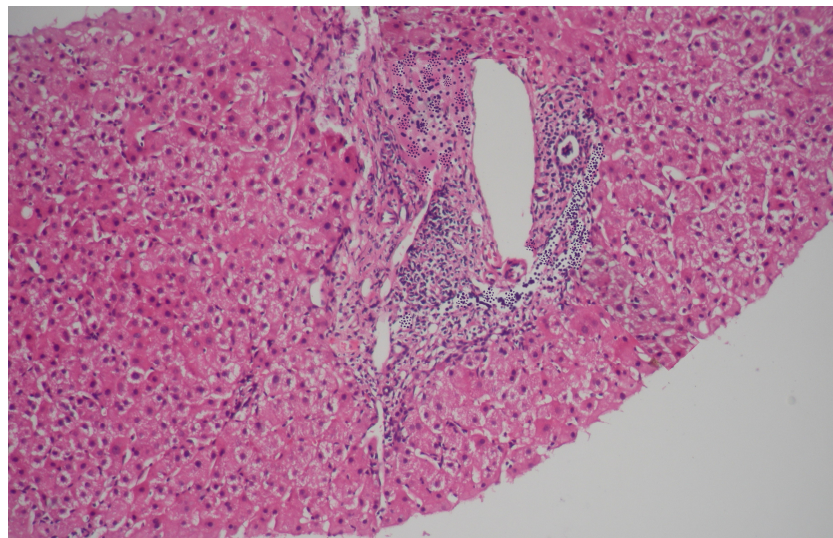


Fig. 6.Espacio porta ampliado por infiltrado inflamatorio crónico, que se dispone formando agregados linfoides, rebasando la placa limitante. (CBP: Estadio I)

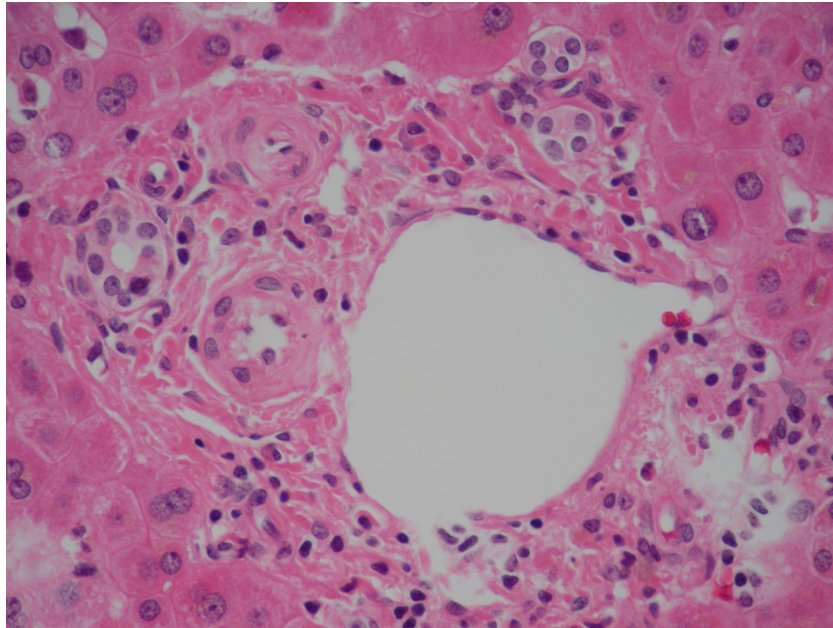


Fig. 7. Ampliación fibrosa del espacio porta , con ausencia del conducto biliar principal ,observándose proliferación periférica de conductillos biliares.
(CBP Estadio II : Proliferación ductular)

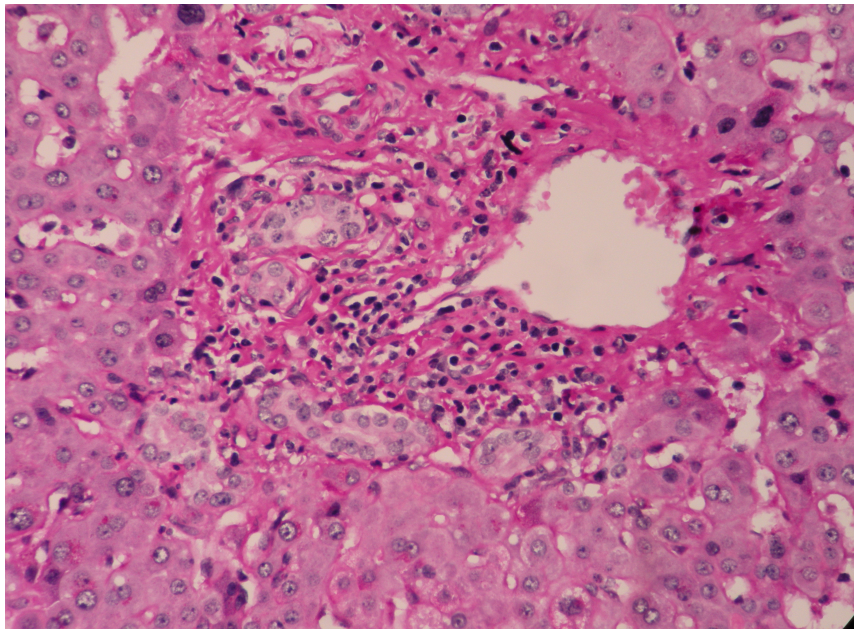


Fig. 8 Se aprecia metaplasia de la placa ductal , hepatocitos con transformación tubular temprana focal

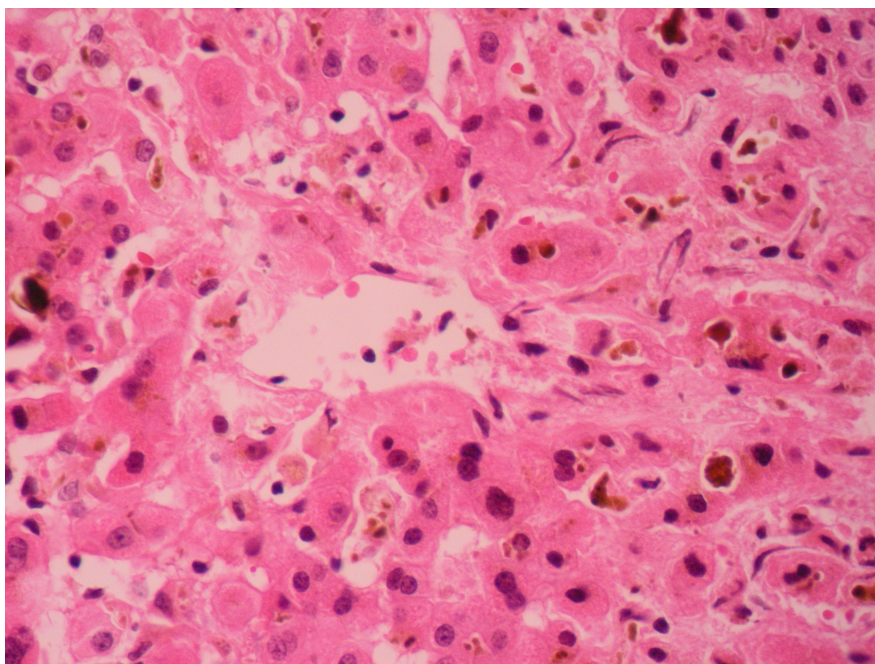


Fig. 9. .Colestasis intracitoplasmatica: hepatocitos balonados con pigmento biliar

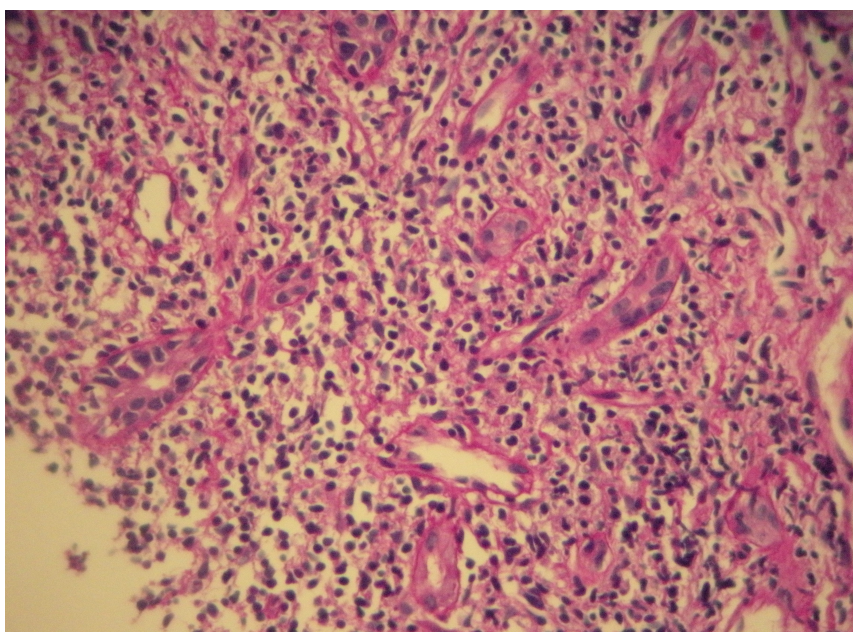


Fig. 10. Espacio porta con proliferación ductal atípica, conductos adoptan una forma serpigínosa . Observándose en estadio precirrótico (Tinción de PAS)

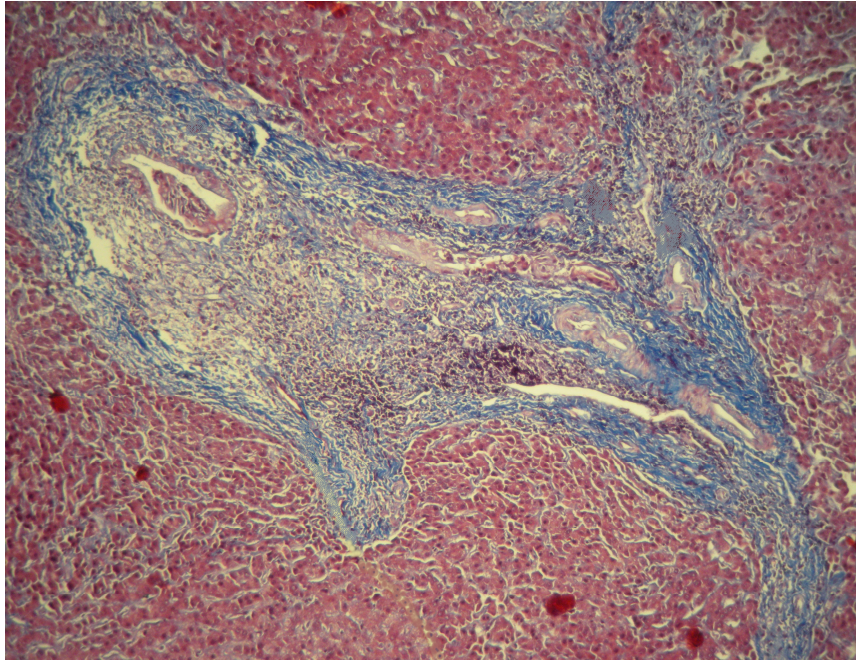


Fig. 11. Se puede apreciar una ampliación fibrosa del espacio porta . Ausencia del conducto biliar principal y proliferación ductular. (coloración de Masson)

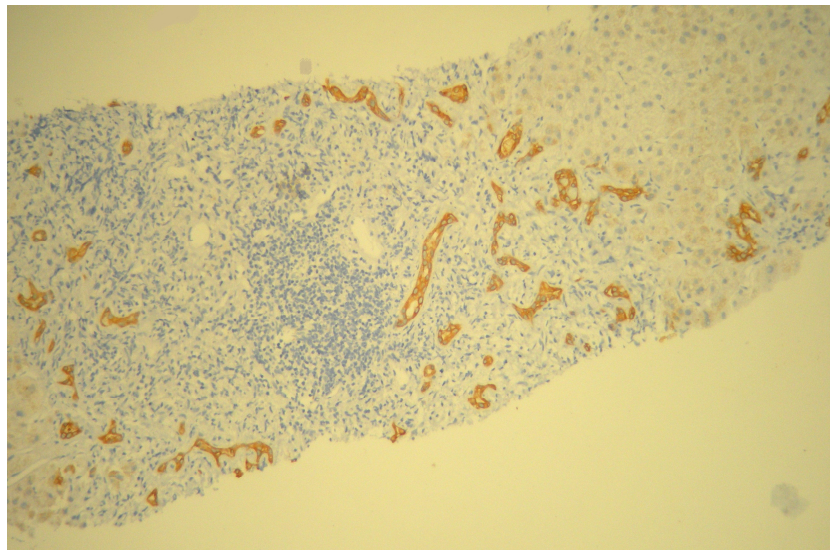


Fig.12. Inmunohistoquímica : CK7 (+) en conductos biliares . Observándose una proliferación ductular extensa.

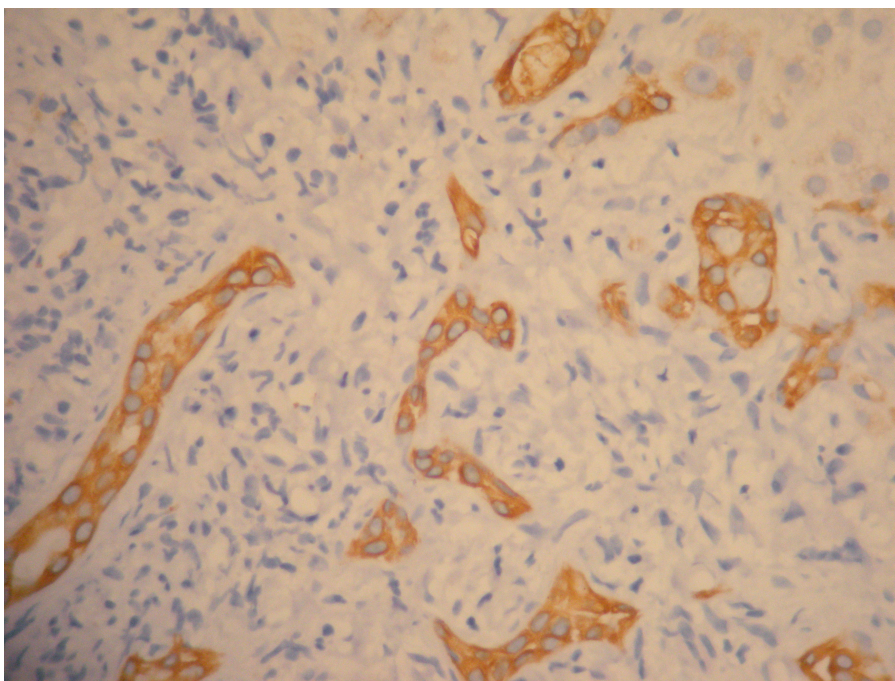


Fig. 13. CK 7 (+) en conductos biliares (a mayor aumento)

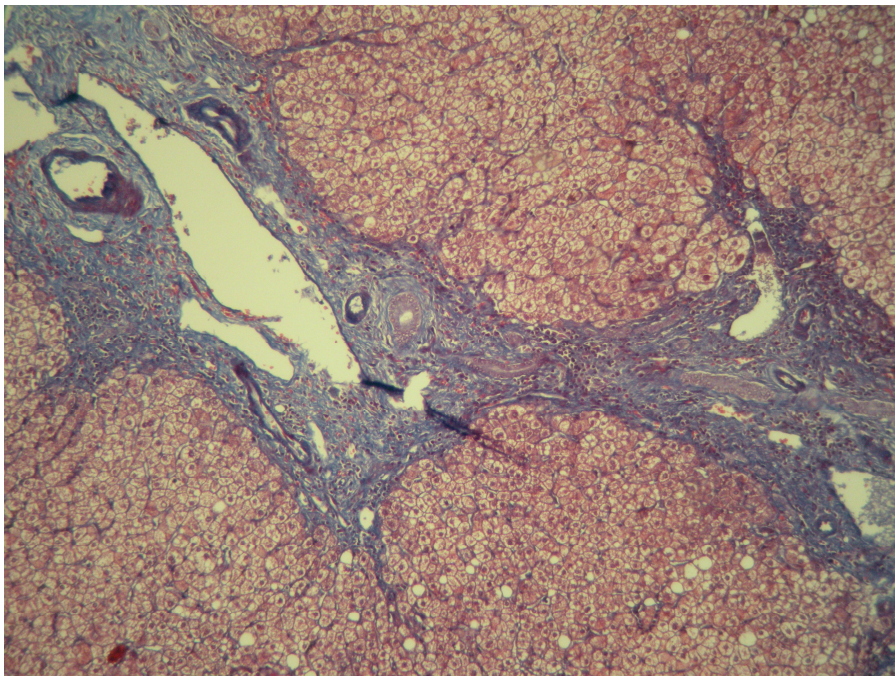


Fig. 14. Arquitectura hepática distorsionada por la presencia de puente fibroso porta – porta . Ausencia del conducto biliar principal y proliferación ductular.(CBP Estadio III - Coloración de Masson)

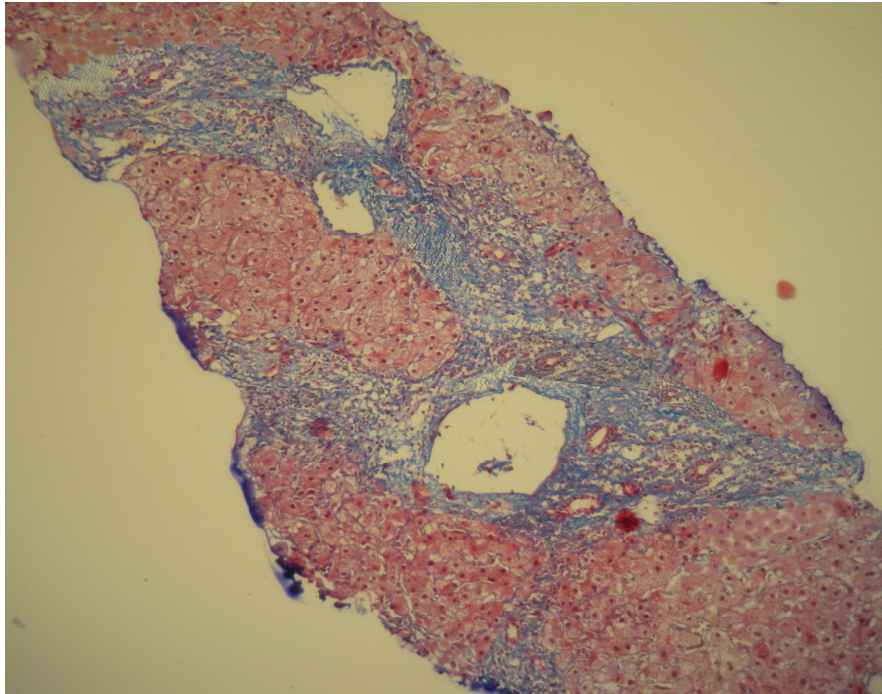


Fig.15. Arquitectura hepática distorsionada por la presencia de bandas fibrosas amplias , que delimitan nódulos irregulares. Hepatocitos dispuestos en cordones regulares con grado leve de regeneración.
(CBP Estadio IV – Coloración de Masson)

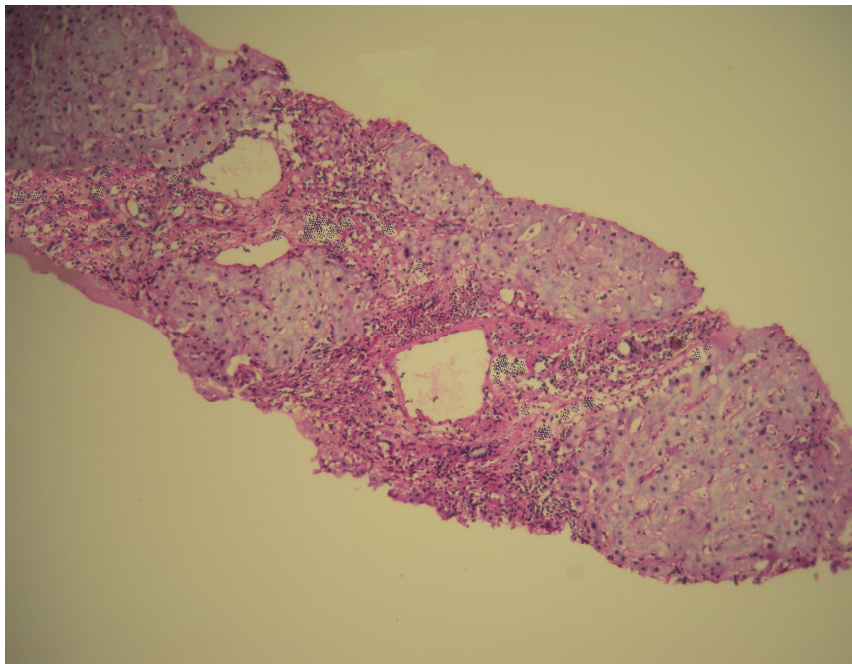


Fig. 16 Cirrosis Biliar Primaria Estadio IV (Tinción de PAS)

V. DISCUSION

Los casos acumulados por año de cirrosis biliar primaria del HNGAI tienen una tendencia de incremento de casos hasta de 3 veces mas del periodo 1999 a 2000 al periodo 2001 a 2004, pero creemos que es debido a la mejora diagnóstica y al incremento de pacientes incorporados al sistema del seguro social. El género mas frecuente fue el femenino con 83.3% con respecto al género masculino (16.7%), siendo la presentación mas frecuente en el adulto, siendo el promedio de presentación de casos de 49.7 años con un rango de 12 años a 85 años. Siendo el 88%(28/36) mayores de 40 años, iguales conclusiones son reportadas en otros estudios a nivel mundial y en Latinoamérica [2, 12, 21, 22],

Con respecto a los grupos etáreos 2 casos pertenecen al grupo de 12 a 20 años, siendo el de menor edad una niña de 12 años que acude a consulta por presentar ictericia y hepatomegalia.

Los pacientes que aquejan por esta patología presentan signoss comunes como ictericia, rash y ascitis .En nuestro estudio solo 01 caso fue hallazgo por laboratorio, lo que estaría indicando un diagnostico tardío, por lo que sugerimos la captación de pacientes con esta enfermedad en sus inicios para evitar complicaciones y así, intentar un curso benigno, siendo esto uno de los objetivos en el tratamiento[38].

Los factores asociados de la CBP con enfermedad iautoimmune es el 38.9% (14/36), característica muy común, aunque en otros estudios encuentran una prevalencia mas alta[22, 39] , por lo que se requiere sospechar esta patología cada vez que se tiene alguna enfermedad autoimmune .

El estadio patológico hallado mas frecuente es el III seguido del IV, esto estaría indicando el diagnostico tardío [22] y la posibilidad de incrementar casos mas severos por afiliación al sistema de salud del seguro , buscando alternativa a su tratamiento, evitando así el alto costo en los gastos del diagnostico y tratamiento.

La osteoporosis es una enfermedad ocasionada por la perdida de material ósea, es la enfermedad mas frecuente como comorbilidad, seguidos por la enfermedad tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo) esto representa el 25% y 11% respectivamente de todos los de CBP, llamando la atención a diferencia de otros estudios, donde se encontró la enfermedad tiroidea o queratoconjuntivitis sicca [21, 39, 40] y osteoporosis, pudiendo corresponder a pacientes alcohólicos que disminuirían mas el metabolismo de la 25-hydroxylation que se lleva a cabo en el hígado, no descartando que pudieran ser cuadro de hipogonadismo[41]. Considerando que solo 2 pacientes presentaron osteoporosis e hipotiroidismo la posibilidad que se traten de pacientes alcohólicos es más probable.

En 04 pacientes se encontró una relación con hipotiroidismo o hipertiroidismo[40], enfermedad asociada muy frecuente, Crowe en 1980 realizo un estudio de función tiroidea en 95 pacientes con cirrosis biliar primaria, hallando la presencia de anticuerpos tiroideos en 24 mujeres y 1 hombre (siendo el 26%); de los cuales el 13 (52%: 13/25) de ellos presentaron bioquímica de hipotiroidismo (todas mujeres) 8 (32%: 8/25) tenían hipotiroidismo clínica y/o además en tratamiento (7 de ellos con signos de mixedema) sin embargo no existía correlación con el estadio histológico de daño hepático pero si con disfunción lagrimal.

Dentro de los exámenes de laboratorio es común encontrar incrementos de los niveles de bilirrubina a predominio de la directa y la fosfatasa alcalina, así como un

ligero incremento de los triglicéridos, colesterol y enzimas relacionada con enfermedad hepática colestásica, debemos de mencionar el estudio de Jahn y col que evaluaron las lipoproteínas de acuerdo al estadio histológico de la CBP, con una moderada elevación de la LDL (lipoproteína de baja densidad y un marcado incremento de HDL (lipoproteínas de alta densidad) fueron encontrados en grupos con daño hepático leve en contraste con los pacientes con lesiones avanzadas de la enfermedad que presentan una elevación marcada de la LDL y de las lipoproteína X y una significativa disminución de la HDL, también encontraron diferencias en el incremento de colesterol total en los pacientes con enfermedad avanzada. [42], sin embargo en nuestro estudio no se pudo evidenciar el valor del colesterol como marcador de severidad. Debemos mencionar una limitación en nuestro estudio por no presentar datos de lipoproteinas.

Con respecto a los exámenes mas específicos de la cirrosis biliar primaria es evidente el incremento de la IgM, pero no la IgG o la IgA [39]. Sin embargo debemos mencionar un estudio sobre 113 pacientes que participaron en un estudio de D-penicilamina donde hallaron una prevalencia de 84% de enfermedad autoinmune (41% tuvo mas de 2 enfermedades autoinmune) siendo la queratoconjuntivis sicca mas frecuente con el 66%, con una prevalencia de autoanticuerpos desde 70% a 22% (factor reumatoide, anti DNA nativo), aquí obtuvieron que las inmunoglobulinas, la mas frecuente asociada a la CBP fue la IgA correlacionándose con la progresión histológica.

El AMA usado en la CBP, es un anticuerpo mitocondrial dirigido directamente contra la piruvato deshidrogenasa o al interior de la membrana mitocondrial, otros anticuerpos también usados son los autoantígenos gp20, p62,

Sp100, reconocidos como específicos a CBP [43, 44], aunque no esta demostrado el principal rol en la patogénesis de la CBP.

El AMA positivo lo encontramos en el 72% sin embargo llama la atención del ANA positivo en mas de la mitad de los pacientes, también encontramos títulos incrementados de anticuerpo de músculo liso en algunos pacientes, por lo que se sugiere completar estudios con una biopsia para presentar un diagnostico adecuado, porque no solo el AMA se encuentra en los casos de CBP, también puede encontrarse en pacientes con hepatitis crónica activa pero con títulos bajos (menos de 1:40) hasta en un 20% datos obtenidos de otros estudios [45].

Por lo dicho anteriormente, un incremento alto de AMA (1:160) y una elevación de los niveles sobre 300 mg/dl de la fosfatasa alcalina, incremento de los niveles IgM, nos obliga a pensar en CBP.

Con respecto al análisis bivariable entre los estadio anatomico patológicos I y II versus los estadios severos (estadio III y IV), llama la atención el incremento de bilirrubina, la edad y la fosfatasa alcalina siendo esto significativo al igual que las plaquetas pero en manera indirectamente, sin embargo al momento de ajustar los datos , en un análisis multivariado para encontrar factores de riesgo asociado para presentar casos severos de CBP (estadio anatomico patológico III-IV) y de los casos estadio I y II. Concluimos que solo los niveles de bilirrubina y la edad son los factores de riesgo para presentar casos severos de CBP, con un OR significativo de 2.9 y 1.1 respectivamente .Los niveles de bilirrubina y la edad son las únicas variables asociadas significativamente entre los estadios I y II versus III y IV; datos que apoyan el análisis de correlación de Spearman entre el estadio patológico y los grupos etáreos, iguales resultados encontramos en otros estudios[46].

VI. CONCLUSIONES.

El género mas frecuente fue el femenino con 83.3 % (30/36) El promedio de presentación de casos fue de 49.7 años con un rango de 12 años a 85 años, Siendo el 88% (32/36) mayores de 40 años.

Los síntomas mas frecuentes fueron prurito y astenia y los signos mas frecuentes fueron ictericia , varices esofágicas y ascitis.

Los casos de CBP asociados a enfermedad autoinmune fueron el 38.9% (14/36).

El estadio patológico hallado de CBP mas frecuente fue el III con los 53% (19/36) seguidos del estadio IV 25%(9/36).

La enfermedad asociada mas frecuente fue la osteoporosis con el 25% (9/36).

Los mayores de 40 años representan la mayor frecuencia (78%). 4 pacientes fallecieron (11%), después de un seguimiento de 143 meses-pacientes, haciendo una densidad de incidencia de mortalidad de 0.02 años- pacientes.

La fosfatasa alcalina incrementada estaba en todos los pacientes con CBP y lo presentaron de 2 veces hasta 20 veces con respecto al rango normal.

El 55% (20/36) de los casos de CBP presentaron un colesterol mayor de 290 mg/100ml). El 44% (16/36) presento incremento de triglicéridos por encima de valores normales (mayores de 170 mg/100ml).El 64% (14/22) de los casos de CBP presento un incremento de la IgM (mayores de 250 mg/100ml), el 76% (16/21) presento un incremento de la IgA (mayores de 290 mg/100ml), el 64% (14/22) presento incremento de la IgG (mayores de 1500 mg/100ml).El AMA positivo lo encontramos en el 83 % (19/23).

Los factores asociados a la presentación de casos severos (estadio III- IV) son los niveles de bilirrubina y la edad, variables asociadas significativamente.

VII. SUGERENCIAS

Considerar a la CBP en todo paciente con enfermedad hepática colestásica crónica y en los casos de enfermedad autoinmune, siendo necesario tomar una biopsia adecuada que debe medir 2 cm de longitud y contar con un mínimo de 11 espacios porta con sus 3 elementos.

Continuar con estudios sobre CBP considerando factores de riesgo epidemiológicos ambientales.

Continuar estudios considerando los casos de CBP y osteoporosis, relacionando con datos epidemiológicos, como procedencia y ocupación.

Debemos estar alertas para un diagnóstico precoz de la enfermedad, pues al iniciar la terapia en estadios tempranos, logramos prolongar el tiempo libre de trasplante hepático.

Realizar estudios buscando causa de la Cirrosis Biliar Primaria, considerando causas infecciosas como *Chlamydia pneumoniae* [20] o búsqueda de factores genéticos que pueden determinar susceptibilidad por encontrarse casos familiares de la enfermedad [47, 48], como estudios realizados por Agarwal quien propone que las personas que presentan la CTLA-4 exon 1 polymorfismo del gen de complejo mayor de histocompatibilidad son susceptibles para CBP [49]. Así también estudiar las quemoquinas y sus receptores, mediadores de leucocitos importantes en el proceso inflamatorio autoinmune como los receptores 5 (CCR5) expresado preferentemente

por linfocitos T CD4+, quienes podrían modular el proceso inflamatorio de la CBP [50]

Existen poblaciones de CBP con AMA negativo y ANA positivo por lo que sería conveniente describir las características anatómo patológicas de este grupo, considerando la característica epidemiológica de nuestra población [51], así como describir la población de asintomáticos en el momento de la consulta que presentan resultados contradictorios en el seguimiento, así lo confirman otros estudios [52, 53]. Sugerimos describir estudios evaluando el efecto del tratamiento en nuestro medio, como azatioprina, metrotexato, corticoides, ácido ursodeoxilocolico o como modafinil como tratamiento de la fatiga [35, 54-56]

VIII. - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Robert, O., *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Vol. 1. 2004: Saunders, W. B. 818-824.
2. Robbins, C.y., *Patología Estructural y Funcional*. Septima edicion ed. 2005, España: Elsevier Es. 1515.
3. Kaplan, M.M., *Primary biliary cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. 335(21): p. 1570-80.
4. Rosai, A.s.a., *Surgical Pathology* Vol. Vol I. 950-951. 2004, New York.
5. Ahrens, E.H., Jr., et al., *Primary biliary cirrhosis*. Medicine (Baltimore), 1950. 29(4): p. 299-364.
6. Roderick, M., *Pathology of the liver* Third edition. 1994. 480-490.
7. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th Edition ed. 2004: Mosby. 950-951.
8. Brahm J, C.J., Smok G, Latorre R, Antezana C, Velasco M, *Cirrosis biliar primaria. Experiencia en 33 casos consecutivos*. Rev Méd Chile 1990(118): p. 1344-9.
9. Kim, W.R., et al., *Adaptation of the Mayo primary biliary cirrhosis natural history model for application in liver transplant candidates*. Liver Transpl, 2000. 6(4): p. 489-94.
10. Parikh-Patel, A., et al., *Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states*. Hepatology, 2001. 33(1): p. 16-21.
11. Lozano, A., et al., *[Clinical and Immunologicl Profile in 22 Patients with Primary Biliary Cirrhosis]*. Rev Gastroenterol Peru, 2000. 20(1): p. 14-24.
12. Zumaeta Villena E, J.N.S., Rolando Figueroa Barrios, *Cirrosis Biliar Primaria: Relación Clínico-Laboratorial y Patológica*. Enfermedades del Aparato Digestivo, 1998. Volumen 1 (Numero 4): p. Pag. 6-8.
13. Tagle Arrospide, M., et al., *[Overlap syndrome between Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis: report of a case]*. Rev Gastroenterol Peru, 2004. 24(4): p. 349-52.
14. Selmi, C., et al., *Epidemiology and pathogenesis of primary biliary cirrhosis*. J Clin Gastroenterol, 2004. 38(3): p. 264-71.
15. Leuschner, U., *Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis*. Clin Liver Dis, 2003. 7(4): p. 741-58.
16. Wen, B.X., *Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature*. World journal Gastroenterology, 2003. 9(4): p. 878-880.
17. Bach, N. and F. Schaffner, *Familial primary biliary cirrhosis*. J Hepatol, 1994. 20(6): p. 698-701.
18. Selmi, C., et al., *Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment*. Gastroenterology, 2004. 127(2): p. 485-92.
19. Kouroumalis, E. and G. Notas, *Pathogenesis of primary biliary cirrhosis: a unifying model*. World J Gastroenterol, 2006. 12(15): p. 2320-7.

20. Abdulkarim, A.S., et al., *Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by Chlamydia pneumoniae?* J Hepatol, 2004. 40(3): p. 380-4.
21. Brahm, J., et al., *[Primary biliary cirrhosis. The experience in 33 consecutive cases]*. Rev Med Chil, 1990. 118(12): p. 1344-9.
22. Valera, J.M., *Cirrosis biliar primaria: experiencia de trece años en dos centros de referencia*. Rev Méd Chile, 2006. 134: p. 469-474.
23. Heathcote, E.J., *Autoimmune cholangitis*. Clin Liver Dis, 1998. 2(2): p. 303-11, viii-ix.
24. Kim, W.R. and E.R. Dickson, *Predictive models of natural history in primary biliary cirrhosis*. Clin Liver Dis, 1998. 2(2): p. 313-31, ix.
25. Talwalkar, J.A. and K.D. Lindor, *Primary biliary cirrhosis*. Lancet, 2003. 362(9377): p. 53-61.
26. González M, R.J., Reyes H, Klinger J, Maggiolo P, Varleta P et al *Cirrosis biliar primaria. Experiencia clínica en 31 pacientes*. Rev Méd Chile, 1990. 118: p. 1350-4.
27. Ohira, H., et al., *Fenofibrate treatment in patients with primary biliary cirrhosis*. Am J Gastroenterol, 2002. 97(8): p. 2147-9.
28. Yoneyama, K., et al., *Prognostic factors of primary biliary cirrhosis detected by health screening*. Minerva Gastroenterol Dietol, 2006. 52(1): p. 97-105.
29. Lacerda, M.A., et al., *Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis*. Am J Gastroenterol, 1995. 90(2): p. 247-9.
30. Bassendine, M.F. and S.J. Yeaman, *Serological markers of primary biliary cirrhosis: diagnosis, prognosis and subsets*. Hepatology, 1992. 15(3): p. 545-8.
31. McGill, K., *Enfermedad Hepática Colestásica en Adultos*. Am J of Gastroenterol, 1998. 93:684-691.
32. Levy, C. and K.D. Lindor, *Current management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis*. J Hepatol, 2003. 38 Suppl 1: p. S24-37.
33. Corpechot, C., et al., *The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology, 2005. 128(2): p. 297-303.
34. YH Oo, J.N. and *Options for Treatment of Primary Biliary Cirrhosis*. Drugs 2004. 64 (20): : p. 2261-2271.
35. Heathcote, E.J. and *Management of Primary Biliary Cirrhosis*. Hepatplogy, 2000. 31:: p. 1005-1014.
36. Arturo, D., *Nuevos conceptos en la etiopatogenia y tratamiento de la Cirrosis Biliar primaria*. Gastroenterologia, Argentina, 2003. V3.N5.
37. McGill, J.M. and A.P. Kwiatkowski, *Cholestatic liver diseases in adults*. Am J Gastroenterol, 1998. 93(5): p. 684-91.
38. Dabaghi, R.E. and R. Lester, *Primary biliary cirrhosis*. Am Fam Physician, 1986. 33(5): p. 155-65.
39. Culp, K.S., et al., *Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis*. Mayo Clin Proc, 1982. 57(6): p. 365-70.

40. Crowe, J.P., et al., *Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome*. Gastroenterology, 1980. 78(6): p. 1437-41.
41. Ziegler, R., *[Osteoporosis]*. Schweiz Rundsch Med Prax, 1994. 83(38): p. 1051-5.
42. Jahn, C.E., et al., *Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification*. Gastroenterology, 1985. 89(6): p. 1266-78.
43. Sherlock S, H.J., *Primary biliary cirrhosis*. Oxford textbook of Clinical Hepatology. En: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J., ed. t.e. Oxford. 1999, Oxford: Oxford Medical Publications. 1090-8.
44. Reshef, R., W. Sbeit, and J. Lachter, *The chronic cholestasis engima in adults*. Isr Med Assoc J, 2002. 4(6): p. 449-53.
45. Kenny, R.P., et al., *Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis*. Dig Dis Sci, 1986. 31(7): p. 705-11.
46. Christensen, E., et al., *Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients*. Gastroenterology, 1980. 78(2): p. 236-46.
47. Agarwal, K., D.E. Jones, and M.F. Bassendine, *Genetic susceptibility to primary biliary cirrhosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999. 11(6): p. 603-6.
48. Jones, D.E. and P.T. Donaldson, *Genetic factors in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis*. Clin Liver Dis, 2003. 7(4): p. 841-64.
49. Agarwal, K., et al., *CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis*. J Hepatol, 2000. 32(4): p. 538-41.
50. Baragiotta, A., et al., *Chemokine receptor 5 and primary biliary cirrhosis: a two-centre genetic association study*. Liver Int, 2004. 24(6): p. 646-50.
51. Antonio Olivera, M., et al., *[Prevalence of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis, with negative antimitochondrial antibodies]*. Rev Gastroenterol Mex, 1993. 58(3): p. 220-2.
52. Balasubramaniam, K., et al., *Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study*. Gastroenterology, 1990. 98(6): p. 1567-71.
53. Fleming, C.R., J. Ludwig, and E.R. Dickson, *Asymptomatic primary biliary cirrhosis. Presentation, histology, and results with D-penicillamine*. Mayo Clin Proc, 1978. 53(9): p. 587-93.
54. Ian Gan, S., M. de Jongh, and M.M. Kaplan, *Modafinil in the Treatment of Debilitating Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: A Clinical Experience*. Dig Dis Sci, 2008.
55. Gonzalez-Koch, A., et al., *The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone*. J Hepatol, 1997. 27(1): p. 143-9.
56. Hoofnagle, J.H., et al., *Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology, 1986. 91(6): p. 1327-34.

IX ANEXOS

1.- Formato de Ficha de Registro de Datos de Historia Clínica:

FICHA DE REGISTRO DE DATOS

1. N° Historia Clínica: _____

2. Iniciales: _____

3. Sexo: () M () F

5. Fecha de Nacimiento: _____

6. Antecedentes familiares de CBP : Si No

7. Diagnóstico Inicial:

Fecha Inicio :

Edad:

Presentación:

- A. Alteraciones analíticas – hallazgo casual –
- B. Sintomática (astenia, prurito...)
- C. Descompensación hepática
 - a. ascitis y/o edemas
 - b. hemorragia digestiva por HTP
 - c. ictericia
 - d. hepatocarcinoma
 - e. encefalopatía
- D. Otras – especificar –

Biopsia:

SI NO

Fecha :

Estadío : I II III IV

Analítica previa a Tratamiento:

Hb	Leucocitos	Plaquetas	
BT	TGP	TGO	FA
Colesterol	Ac. Urico		
Albúmina	Gammaglobulinas		
IgG	IgM	Ig A	
T. de protrombina			
Triglicéridos	Glicemia	Creatinina	

Autoanticuerpos – título- Técnica :

AMA ANA Otros:

8. Otras enfermedades asociadas:

- Ninguna
- Sjogren o Síndrome seco
- Diabetes
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Artritis Reumatoide
- Acidosis Tubular renal
- Enfermedad mixta del tejido conectivo
- Polimiositis
- Polimialgia reumática
- Fibrosis pulmonar
- Síndrome CREST
- LES
- Anemia Perniciosa
- Colitis ulcerosa
- Insuficiencia pancreática exocrina
- Miastenia Gravis
- Otras(especificar)

Evolución:

- Asintomática
- Sintomática (fecha)
 - Astenia
 - Prurito
 - Ictericia
 - Otros
- Descompensación (fecha)
 - Ascitis y/o edemas
 - Hemorragia digestiva por HTP
 - Encefalopatía
 - Otros

Biopsia Hepática Posterior: Si No

Fecha:

Hallazgos:(estadio)

Trasplante hepático: Si No

9. Otras :

10. Conclusiones del Médico:

Operador: _____